

Les hallucinations de la maladie à corps de Lewy



 **Frédéric Blanc**

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CM2R), hôpital de jour et unité cognitivo-comportementale, pôle de Gériatrie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg ; Équipe IMIS, laboratoire ICube, UMR 7357 Université de Strasbourg et CNRS, Strasbourg

RÉSUMÉ

Les hallucinations visuelles font partie intégrante de la maladie à corps de Lewy. Leurs soubassements cérébraux sont liés à un effet *top-down* et *bottom-up*.

Le traitement pharmacologique doit être adapté à l'intensité des hallucinations, et doit absolument éviter les neuroleptiques de première génération.

Dès les premières descriptions de la maladie à corps de Lewy : des hallucinations

Les premières descriptions de la maladie à corps de Lewy (MCL) seront d'abord neuropathologiques : à partir d'une série de 20 cas autopsiés, Kenji Kosaka s'interrogera sur l'existence d'une nouvelle maladie dans les années 1970 à 1980 [1]. Il faudra attendre les années 1990 pour que se développe une clinique de la MCL. Sans reconnaissance clinique, impossible d'imaginer un quelconque traitement pharmacologique. Devant cet état de fait, Ian McKeith, psychiatre de la personne âgée à Newcastle-upon-Tyne décide de rassembler les forces vives mondiales sur la maladie à corps de Lewy et d'émettre les premiers critères de diagnostic de cette maladie émergente [2]. Mais avant ce travail majeur, il travaillait déjà sur cette maladie et avait déjà tracé les principaux chemins pour diagnostiquer au mieux cette maladie. Il utilisera pour cela la méthode

anatomoclinique. Il va ainsi décrire une série de 21 patients atteints de la maladie à corps de Lewy comparés à 37 patients atteints de la maladie d'Alzheimer [3]. Ainsi dès 1992, les points essentiels du diagnostic étaient présents : les hallucinations, la sensibilité aux neuroleptiques, le syndrome parkinsonien tardif, la dépression, les chutes souvent inexplicables et les fluctuations.

Les premiers critères cliniques

C'est donc en 1996 que les premiers critères cliniques sont publiés : ils mettent en lumière **l'importance capitale de l'apparition progressive des troubles cognitifs avec conséquences fonctionnelles**, c'est-à-dire de troubles neurocognitifs importants (appelés aussi démence) [2]. Les critères cardinaux associent fluctuations cognitives et de vigilance, hallucinations visuelles et syndrome parkinsonien. Deux critères présents

parmi ces quatre permettent de poser le diagnostic de maladie à corps de Lewy probable. En 2005, le consortium international ajoute des **biomarqueurs** afin de faciliter le diagnostic : ainsi, le DAT-scan pathologique devient un critère suggestif qui a la même valeur qu'un critère cardinal pour le diagnostic probable de la maladie [4]. En 2017, le consortium va promouvoir **les troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP)** comme un critère cardinal à proprement parlé et deux nouveaux biomarqueurs vont s'ajouter : **la perte d'atonie en sommeil paradoxal lors d'un enregistrement polysomnographique et la scintigraphie cardiaque au MIBG** [5]. Enfin, c'est avec une équipe restreinte que Ian McKeith a souhaité émettre les critères de stade prodromal de la maladie à corps de Lewy : reprenant les critères de stade de trouble neurocognitif important de 2017, nous nous sommes interrogés sur les formes de début de cette maladie en décrivant avec

précision le trouble neurocognitif léger, mais en laissant la porte ouverte à un début soit sous la forme d'un trouble psychiatrique, soit sous la forme d'une confusion [6].

Des hallucinations physiologiques ?

S'interroger sur les hallucinations de la MCL prodromale nécessite de s'interroger sur les hallucinations dans la population générale.

Les hallucinations, quelle que soit leur modalité, ont une incidence annuelle de 4 à 5 % et une prévalence de 13 % dans la population générale (étude ECA -*Epidemiologic Catchment Area Program*-, USA, 18 572 personnes entre 1980 et 1984) [7]. Le même type d'étude avait été fait au Royaume-Uni, au Brésil et en Russie 100 ans plus tôt, de 1889 à 1892, et montrait une prévalence moindre à 6,9 % [7]. De façon intéressante, ce gain en prévalence semblait être surtout lié aux personnes âgées de plus de 70 ans. En effet, depuis les années 1980, il existe deux pics d'incidence des hallucinations avant 20 ans, mais surtout après 70 ans. On peut légitimement s'interroger sur le lien avec l'émergence de la MCL, ce d'autant que ce pic est surtout lié aux hallucinations visuelles, tandis que chez les sujets jeunes, il s'agit surtout d'hallucinations auditives. Un autre point important à aborder est la **question du contexte permettant l'émergence des hallucinations**. Un point est régulièrement rapporté dans la littérature : le deuil. Dans une étude de 50 sujets endeuillés de leur époux, d'âge moyen de 72,7 ans, la moitié a ressenti une sensation de présence de l'époux, et le tiers a eu des hallucinations visuelles, auditives ou tactiles [8]. Il est habituellement admis

que des hallucinations dans l'année qui suit le décès du proche sont normales. Par ailleurs, le fait de sentir, voir ou entendre ce proche décédé a des effets bénéfiques sur la qualité de vie de la personne endeuillée [8]. La question est de savoir si les personnes présentant de tels phénomènes sont plus à même de développer une MCL. Dans tous les cas, il est préférable d'attendre au moins un an après le décès du proche avant de considérer que des hallucinations puissent être en lien avec une MCL.

Les hallucinations au stade prodromal de la maladie à corps de Lewy

Il existe peu de cohortes décrivant les phénomènes hallucinatoires au stade prodromal de la MCL. Dans une étude récente rétrospective nord-américaine, il est montré l'émergence progressive des hallucinations visuelles : 4 ans avant la démence, 14 % ont des hallucinations, 25 % un an avant, et 45 % au début de la démence [9].

Grâce à la cohorte Memento, et en particulier grâce aux sites qui ont systématiquement recherché des signes de MCL, nous avons pu décrire la proportion d'hallucinations chez des patients au stade prodromal de MCL probable (plainte cognitive subjective ou trouble cognitif léger, dans ces cas-là le MMS est en général normal, entre 26 et 30/30 et les activités instrumentales de la vie quotidienne sont normales -AIVQ=4/4-). Dans Memento, la proportion de patients MCL probable avec hallucinations était de 63,5 %, en utilisant un questionnaire sensible comme celui de Gilles Fenelon [10]. **De façon intéressante, les hallucinations visuelles n'étaient pas les plus fréquentes (17,6 %), mais**

nous avons retrouvé plus volontiers des hallucinations mineures comme la sensation de passage (26,7 %) ou la sensation de présence (24,3 %). Par ailleurs, les patients décrivaient aussi des hallucinations auditives dans 12,8 % des cas, des hallucinations olfactives ou gustatives dans 12,8 % des cas. Il existait aussi des éléments délirants dans 12,8 % des cas ainsi que des illusions visuelles dans 12,3 % des cas. **Globalement, dès le stade prodromal, plusieurs symptômes psychotiques peuvent s'associer.**

La qualité des hallucinations

Notre expérience clinique nous renseigne sur la qualité de ces hallucinations. Ainsi, pour les hallucinations visuelles, il peut s'agir de visions de personnes, parfois connues, parfois inconnues, de différentes tailles et fréquemment petites. Il peut s'agir de proches décédés, mais après plus d'un an. Les patients MCL prodromaux peuvent voir aussi des animaux, parfois des scènes. Fréquemment, les patients MCL vont débiter par des hallucinations mineures, soit des sensations de passage, soit des sensations de présence, assez fréquemment aussi les deux en même temps. En général, les patients critiquent parfaitement ces phénomènes hallucinatoires. Ils peuvent parfois les interpréter de façon positive : une patiente interprétait une sensation de présence comme « un ange gardien ». Les hallucinations auditives sont en général des hallucinations simples comme un bruit au loin, une musique, très rarement une voix qui s'imposerait à eux, ce qui les différencie de celles de la schizophrénie. Les hallucinations olfactives et gustatives sont

plus difficiles à décrire pour les patients MCL, et ils peuvent parfois les associer à leurs difficultés à sentir les odeurs et les goûts. Que ce soit la sensation de passage, la sensation de présence ou l'illusion visuelle, d'après Sumi et al., leur présence semblerait un bon biomarqueur clinique de l'évolution vers une synucléopathie [11].

Pour l'instant, les critères de diagnostic de McKeith de 2020 [6] se limitent aux hallucinations visuelles pures et n'incluent pas pour le stade prodromal les hallucinations mineures, les autres types d'hallucinations, les illusions ou le délire. Mais compte tenu des données de Memento ainsi que des données japonaises, si de nouvelles données vont dans le même sens, il est probable que les critères soient amenés à se modifier.

Les hallucinations au stade de troubles neurocognitifs importants

Au stade de troubles neurocognitifs importants de MCL, la symptomatologie psychotique s'enrichit. À ce stade, 70 à 80 % des patients auraient déjà eu des hallucinations visuelles [12]. Mais attention, la proportion varie selon les études de 45 à 73 % au stade de démence légère (MMS de 25 à 20/30) [9, 12]. Alors que les hallucinations sont en général bien critiquées au stade prodromal, cette critique peut s'amenuiser progressivement, et les hallucinations visuelles deviennent plus problématiques pour certains patients, en particulier au stade modéré (MMS de 19 à 10/30) à sévère (MMS de 9 à 0/30). Il convient aussi de souligner le caractère fluctuant

des hallucinations : elles peuvent être très régulières, par exemple tous les jours, voire plusieurs fois par jour, parfois à la même heure, comme elles peuvent apparaître une fois tous les 6 mois, mais elles sont très rarement permanentes. Les hallucinations mineures (sensations de présence ou de passage) peuvent s'associer, souvent à des moments différents, à des hallucinations visuelles.

Lorsque la critique des hallucinations s'amenuise ou s'efface, des tableaux difficiles émotionnellement pour le patient et ses proches peuvent apparaître :

- **Un délire** le plus souvent de persécution nourrie par les hallucinations. Il s'agit souvent d'une personne ou de plusieurs personnes qui voudraient du mal au patient. Ces personnes, omniprésentes dans le quotidien du patient, deviennent insupportables. Le patient devient agressif, il est convaincu d'être agressé régulièrement. Le patient devient méfiant, il se sent persécuté. Il peut aussi s'agir de scènes revécues, telles que des scènes de guerre que le patient MCL aurait vécues antérieurement. Un traitement pharmacologique est évidemment nécessaire.

- **Les phénomènes de reduplication** sont plus fréquents dans la MCL que dans les autres maladies neuroévolutives : 55% des reduplications sont en lien avec une MCL. Il s'agit le plus souvent dans la MCL d'une baisse de la familiarité (et non pas d'une hyperfamiliarité comme dans le syndrome de Fregoli, où un étranger devient hyperfamilier). Il peut s'agir d'une reduplication de personne, appelée aussi syndrome de Capgras, ou bien d'une reduplication de lieu, appelé aussi Capgras pour les lieux

[13]. Dans le syndrome de Capgras, une personne proche du patient devient un imposteur avec une identité psychique différente. Autrement dit, le patient reconnaît ce proche physiquement, mais ne le reconnaît pas émotionnellement, il ne lui est plus familier. Dans la reduplication de lieu, le patient est convaincu que sa véritable maison est ailleurs : encore une fois, il la reconnaît physiquement, mais celle-ci ne lui est plus familière. Il va désigner alors un autre lieu comme étant sa véritable maison : il aura souvent du mal à être précis sur cet autre lieu, ou bien il pourra désigner une maison d'enfance comme étant sa véritable maison actuelle.

Découvrir les hallucinations : un interrogatoire systématique des patients avec troubles cognitifs

Dans tous les cas, l'interrogatoire du patient, mais surtout de son entourage, est indispensable pour faire le diagnostic. En effet, nombre de patients ayant des hallucinations depuis plusieurs années passent inaperçus, car aucun médecin n'a dans l'intervalle interrogé le patient. Contrairement aux troubles cognitifs où la plainte est plus volontiers spontanée, dans la MCL, la plainte comportementale est en général cachée ou bien mise de côté. Le patient, sans le dire, a souvent peur d'être considéré comme « fou ». Le rôle du médecin est alors essentiel : nous devons interroger tous nos patients avec troubles cognitifs sur la présence d'hallucinations, et nous devons en parallèle les rassurer quant à l'origine des hallucinations. Lors

de cet interrogatoire, un lien de confiance doit déjà exister entre le patient et son médecin. Puis, le patient pourra être interrogé de façon progressive : d'abord en interrogeant l'existence d'une sensation de passage, puis d'une sensation de présence, puis d'illusions visuelles (en évoquant un insecte confondu avec une tâche sur le sol), puis finalement en abordant l'existence d'authentiques hallucinations visuelles (en évoquant un animal, une personne, en particulier le soir ou la nuit) ou bien auditives (un bruit au loin, une musique). La question des liens avec les troubles du comportement en sommeil paradoxal est aussi complexe : car il est fréquent que certains patients se réveillent dans la nuit au cours de leur rêve et continuent à vivre le rêve, mais aussi à voir la scène dans laquelle ils étaient immergés. Des aidants peuvent dire : « *Il ne pouvait séparer les rêves et la réalité* ». Chez les patients à un stade de démence sévère à modérée, l'interrogatoire suscité sera trop complexe, et la réponse sera le plus souvent négative. Il est alors intéressant d'interroger le patient sur le nombre de personnes dans la pièce ainsi que leur désignation et leur description. Ce type de question peut avoir des réponses tout à fait étonnantes... « *il y a des petites filles à côté de moi* ». Surtout, l'interrogatoire des proches ou bien des soignants en hospitalisation ou Ehpad sera indispensable.

Les bases neuronales des hallucinations visuelles dans la maladie à corps de Lewy

D'un point de vue neuropathologique, les hallucinations visuelles corrént avec la sévérité des

dépôts de corps de Lewy en intra-neuronal dans l'amygdale, le parahippocampe et le cortex temporal inférieur [14]. De plus, il existe une baisse importante de l'acétylcholine transférase chez les patients MCL avec hallucinations dans les cortex temporaux, frontaux et pariétaux [15].

Globalement, **le mécanisme fonctionnel** à l'origine des hallucinations visuelles dans la MCL associe un effet *bottom-up* et un effet *top-down*. L'effet *bottom-up*, ou effet ascendant, est lié à une baisse d'activité occipitale, et en particulier du *cuneus* [16] et donc globalement à une moindre qualité de l'information visuelle. L'effet *top-down* ou descendant, est lié à une baisse d'activité frontale, en particulier le cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal [9] qui engendre un moindre contrôle de l'information visuelle. Cette double atteinte fonctionnelle serait à l'origine de l'émergence des hallucinations visuelles [16]. Les phénomènes de reduplication ou de troubles de l'identification sont de leur côté corrélés à une hypoperfusion de l'insula et de l'hippocampe [17].

Les corrélations entre concentration de substance grise cérébrale (Voxel-Based Morphometry, VBM) et hallucinations visuelles dans la MCL retrouvent de vastes zones à prédominance mésiale partant des régions occipito-mésiales et allant jusqu'en cingulaire antérieur [18].

Les fluctuations cognitives de la MCL sont fréquemment pourvoyeuses d'hallucinations [19]. Cela s'explique probablement par cet effet *top-down* : les fluctuations pourraient diminuer les capacités de contrôle cognitif et permettre ainsi l'émergence des hallucinations.

Le traitement des hallucinations de la maladie à corps de Lewy

La première étape du traitement des hallucinations est les explications que le médecin ou le soignant va adresser au malade et à son aidant principal. Il convient ainsi d'expliciter le lien entre les hallucinations et la maladie (ici la MCL). Il est donc important que le diagnostic ait pu être fait avant que les hallucinations soient envahissantes : le patient parviendra ainsi à mieux comprendre ce qui lui arrive. Pour autant, le patient pourra être inquiet de cette nouvelle étape dans la maladie, et il conviendra de discuter avec lui de ce nouveau symptôme.

Hallucinations peu envahissantes et critiquées

Lorsque les hallucinations sont peu envahissantes et critiquées, aucun traitement pharmacologique n'est nécessaire. L'essentiel du traitement consiste à rassurer le patient et à lui expliquer. Il peut être intéressant d'augmenter la luminosité le soir dans le logement afin de lutter contre l'effet *bottom-up* du mécanisme des hallucinations. Les stratégies d'adaptation (*coping*) ont été peu étudiées dans le cadre des hallucinations de la MCL [20]. Il semblerait que certains patients camouflent ou évitent les zones où les hallucinations apparaîtraient le plus [20].

Hallucinations envahissantes

Lorsque les hallucinations commencent à être envahissantes, par exemple un animal agressif qui revient régulièrement, mais que le patient arrive tout de même à critiquer, un traitement par inhibiteur de la cholinestérase pourra

être envisagé tel que le donépézil (ARICEPT). En effet, le donépézil a montré une efficacité sur les hallucinations à 3, 5 ou 10 mg par jour [21]. La rivastigmine peut être aussi utilisée par voie orale ou par patch, et elle a aussi montré une efficacité plus globalement sur le comportement [22] : le premier critère de jugement principal portait sur la proportion de patients ayant au moins 30 % d'amélioration sur l'échelle NPI-4 mesurant l'évolution des symptômes suivants : hallucinations, délire, dépression et apathie. Près de la moitié des patients (47,5 %) avait cette amélioration dans le groupe avec rivastigmine, contre 27,9 % dans le groupe placebo (sans la molécule active).

Hallucinations envahissantes et non critiquées

Lorsque les hallucinations sont envahissantes et non critiquées, elles sont alors fréquemment accompagnées d'un délire. Il convient alors de commencer un traitement adapté : un antipsychotique, mais pas n'importe lequel. En effet, les patients atteints de MCL ont une grande sensibilité négative aux neuroleptiques, en particulier ceux de première génération : cela peut être à l'origine d'une aggravation des troubles moteurs, de chutes, d'une aggravation des troubles cognitifs, de fluctuations cognitives et de vigilance, d'une confusion,

et même d'un syndrome malin des neuroleptiques. Enfin, nombre de patients meurent à la suite d'une prescription d'antipsychotiques. Parmi les patients MCL, 80 % ont ces effets secondaires graves en lien avec les antipsychotiques [23]. **Seuls certains antipsychotiques sont mieux supportés pour faire face aux hallucinations envahissantes et volontiers associées d'un délire.** Le premier d'entre eux est la clozapine : la prescription doit être à des quantités très faibles, le mieux étant de commencer à la dose de 1/4 de comprimé de 25 mg, et augmenter progressivement tous les 3 ou 4 jours jusqu'à la dose la plus adaptée, qui est en général de 1/4 à 3/4 de comprimé. Seules des données d'essais thérapeutiques dans la maladie de Parkinson avec ou sans démence permettent d'utiliser la clozapine dans la MCL. Aucun essai thérapeutique n'a été développé sur la question dans la MCL [24]. Pour autant, notre expérience clinique nous montre que la clozapine est intéressante dans la MCL. Il existe fréquemment une sédation, qui nécessite parfois l'arrêt de la molécule.

La quétiapine est régulièrement utilisée dans la MCL avec des résultats qui sont parfois difficiles à évaluer. En effet, trois essais thérapeutiques contrôlés de faible puissance se sont révélés négatifs [24]. La pimavansérine peut être utilisée en France en autorisation

temporaire d'utilisation (ATU). Elle donne des résultats positifs dans le traitement des hallucinations, mais les délais d'efficacité sont longs, en général de 4 à 8 semaines, ce qui peut s'avérer très complexe dans la gestion d'un épisode aigu d'hallucinations avec délire [25].

Conclusion

Ainsi, les hallucinations sont à la fois un signe cardinal de la MCL, mais aussi un des symptômes les plus complexes à gérer. Elles ne se limitent pas aux hallucinations visuelles, mais peuvent paraître sous n'importe quelle forme de l'hallucination auditive aux hallucinations mineures en passant par les phénomènes de reduplication. Le traitement doit être adapté à chaque intensité d'hallucination. Lorsque l'hallucination s'accompagne d'un délire, la clozapine à petites doses doit être privilégiée et les neuroleptiques de première génération à éviter absolument. ■

Correspondance

f.blanc@unistra.fr

✳ L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Mots-clés :

Maladie à corps de Lewy, Hallucination, Neuropathologique, Traitement, Trouble neurocognitif, Neuroleptique

Bibliographie

1. Kosaka K, Matsushita M, Oyanagi S, Mehraein P. A cliniconeuropathological study of the «Lewy body disease». *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 1980, 82(5):292-311.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996, 47(5):1113-1124.
3. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992, 22(4):911-922.
4. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005, 65.
5. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017, 89(1):88-100.
6. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2020, 94(17):743-755.
7. Tien AY. Distributions of hallucinations in the population. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology* 1991, 26(6):287-292.
8. Grimby A. Bereavement among elderly people: grief reactions, post-bereavement hallucinations and quality of life. *Acta psychiatrica Scandinavica* 1993, 87(1):72-80.

